FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

51

ANNEE 1960 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Rachid TARRAS

Né le 16 février 1933, à Menzel-Bourguiba (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le 196

LE PROBLEME DES AVORTEMENTS ENDOCRINIENS

Président : M. FUNCK-BRENTANO, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1960

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNEE 1960 **THÈSE** N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Rachid TARRAS

Né le 16 février 1933, à Menzel-Bourguiba (Tunisie)

Présentée et soutenue publiquement le 196

LE PROBLEME DES AVORTEMENTS ENDOCRINIENS

Président : M. FUNCK-BRENTANO, Professeur

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1960

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. Aubin (A.), Bénard (H.), Brocq (P.), Bulliard (H.), Cadenat (F.), Chabrol (E.), Champy (C.), Chevallier (P.), Debré (R.), Donzelot (E.), Gastinel (P.), Guillain (G.), Halphen (E.), Harvier (P.), Hazard (R.), Heuyer (G.), Lantuéjoul (P.), Laroche (G.), Laubry (C.), Lévy-Solal (E.), Lhermitte (J.), Lian (C.), Lœper (M.), Marion (G.), Mathieu (P.), Mocquot (P.), Mondor (H.), Monod (R.), Moreau (R.), Mulon (P.), Olivier (E.), Richet (C.), Strohl (A.), Tanon (L.), Velter (E.).

DOYEN . . . . . Léon BINET
Membre de l'Institut

ASSESSEUR . . . . . Jean VERNE

I. — PROFESSEURS

	MM.
Anatomie	Cordier (G.)
Anatomie (*chaire à titre personnel*)	Delmas (A.)
Anatomie pathologique	Delarue (J.)
Anesthésiologie	Baumann (J.)
Bactériologie	Fasquelle (R.)
Biochimie médicale	Jayle (M.-F.)
Biologie appliquée à l'Éducation physique et aux Sports	Chailley-Bert (P.)
Biologie médicale	Fauvert (R.)
Cancérologie médicale et sociale	Bernard (J.)
Clinique carcinologique (Inst. G. Roussy)	Redon (H.)
Clinique cardiologique (Broussais)	Mouquin (M.)
Cliniques chirurgicales — Beaujon	Sicard (A.)
Cliniques chirurgicales — Cochin	Quénu (J.)
Cliniques chirurgicales — Hôtel-Dieu	Ménégaux (G.)
Cliniques chirurgicales — Saint-Antoine	Gosset (J.)
Cliniques chirurgicales — Salpétrière	Moulonguet (P.)
Clinique de chirurgie infantile et orthopédique (Enfants-Malades)	Fèvre (M.)
Clinique chirurgicale orthopédique et réparatrice (Cochin)	Merle d'Aubigné (R.)
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire (Broussais)	De Gaudart d'Allaines (F.)
Clinique de chirurgie pleuro-pulmonaire (Laënnec)	Mathey (J.)
Clinique endocrinologique (Pitié)	Decourt (J.)
Clinique génétique médicale (Enfants-Malades)	Lamy (M.)
Clinique gynécologique (Broca)	Funck-Brentano (P.)
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques (Saint-Louis)	Degos (R.)
Clinique des maladies des enfants (Enfants-Malades)	Cathala (J.)
Clinique des maladies infectieuses (Claude-Bernard)	Mollaret (P.)
Clinique des maladies mentales et de l'encéphale (Sainte-Anne)	Delay (J.)
Clinique des maladies métaboliques (Necker)	Hamburger (J.)
Clinique des maladies du sang (Broussais)	Marchal (G.)
Clinique des maladies du système nerveux (Salpétrière)	Alajouanine (T.)
Cliniques médicales — Broussais	De Gennes (L.)
Cliniques médicales — Cochin	Justin-Besançon (L.)
Cliniques médicales — Hôtel-Dieu	Bariéty (M.)
Cliniques médicales — Laribosière	Soulié (P.)
Cliniques médicales — Pitié	Dreyfus (G.)
Cliniques médicales — Saint-Antoine	Kourilsky (R.)

	MM.
Clinique médicale d'hydrologie thérapeutique et climatologie (Bichat)	Debray (C.)
Clinique médicale propédeutique	Pasteur Vallery-Radot (L.)
Clinique médico-sociale du diabète sucré et des maladies de la nutrition (Hôtel-Dieu)	Derot (M.)
Clinique de neuro-chirurgie (Pitié)	Petit-Dutaillis (D.)
Cliniques obstétricales — Baudelocque	Lacomme (M.)
Cliniques obstétricales — Port-Royal	N...
Cliniques obstétricales — Tarnier	Varangot (J.)
Clinique ophtalmologique (Hôtel-Dieu)	Renard (G.)
Clinique oto-rhino-laryngologique (Lariboisière)	Aubry (M.)
Clinique de pédiatrie sociale (Enfants-Malades)	Marie (J.)
Clinique de pneumo-phtisiologie (Laënnec)	Bernard (E.)
Clinique psychiatrique infantile (Salpétrière)	Michaux (L.)
Clinique de puériculture (Saint-Vincent-de-Paul)	Lelong (M.)
Clinique de rhumatologie médicale et sociale (Cochin)	Coste (F.)
Clinique stomatologique (Pitié)	Dechaume (M.)
Clinique thérapeutique chirurgicale (Vaugirard)	Sénèque (J.)
Clinique thérapeutique médicale (Saint-Antoine)	Lemaire (A.)
Clinique urologique (Cochin)	Fey (B.)
Electrophysiologie médicale (*chaire à titre personnel*)	Djourno (A.)
Embryologie	Giroud (A.)
Histoire de la médecine et de la chirurgie	N...
Histologie	Verne (J.)
Hygiène des collectivités (*chaire à titre personnel*)	Deparis (M.)
Hygiène et clinique de la première enfance (Trousseau)	Turpin (R.)
Hygiène et médecine préventive	Joannon (P.)
Médecine du Travail	Desoille (H.)
Médecine légale	Piédelièvre (R.)
Parasitologie	Galliard (H.)
Pathologie chirurgicale	Couvelaire (R.)
Pathologie exotique	Lavier (G.)
Pathologie expérimentale et comparée	Lenègre (J.)
Pathologie humorale et immunologie expérimentale (*chaire à titre personnel*)	Merklen (F.-P.)
Pathologie médicale	N...
Pathologie et thérapeutique générales	Garcin (R.)
Pharmacologie et matière médicale	Cheymol (J.)
Physiologie	Binet (L.)
Physiologie (*chaire à titre personnel*)	Bargeton (D.)
Physique médicale	Dognon (A.)
Radiologie médicale	Desgrez (H.)
Technique chirurgicale	Patel (J.)
Thérapeutique	Brouet (G.)

II. — PROFESSEURS SANS CHAIRE, PROFESSEURS AGREGES ET MAITRES DE CONFERENCES-AGREGES

	MM.
Anatomie	Cabrol (C.)
Anatomie	Couinaud (C.)
Anatomie	Olivier (G.)
Anatomie pathologique	Gauthier-Villars (Mlle P.) *pr. s. ch.*
Anatomie pathologique	Busser (F.)
Anatomie pathologique	Gouygou (Ch.)
Anatomie pathologique	Orcel (L.)
Anatomie pathologique	Paillas (J.)
Anesthésiologie	Vourc'h (G.)
Bactériologie	Névot (A.) *pr. s. ch.*
Bactériologie	Barbier (P.)
Bactériologie	Christol (D.)
Bactériologie	Tournier (P.)
Biochimie médicale	Desgrez (P.) *pr. s. ch.*
Biochimie médicale	Polonovski (J.) *m. conf.*
Biochimie médicale	Schapira (G.) *m. conf.*

	MM.
Biologie médicale	Bourlière (F.) *m. conf.*
Carcinologie	Denoix (P.) Mathe (G.)
Dermato-Syphiligraphie	Duperrat (B.)
Electro-Radiologie	Ledoux-Lebard (G.)
Embryologie	Tuchmann-Duplessis (H.)
Hématologie	Bilski-Pasquier (G.) Dausset (J.)
Histologie	Coujard (R.) *pr. s. ch.* Marois (M.) Racadot (J.)
Hydrologie	Cornet (A.)
Hygiène	Boyer (J.) *pr. s. ch.* Corre-Hurst (Mme L.)
Maladies infectieuses	Bastin (R.) Dupont (V.)
Médecine légale	Derobert (L.) *pr. s. ch* Hadengue (A.) Fournier (E.) Gueniot (M.)
Médecine du travail	Albahary (C.)
Neuro-chirurgie	David (M.)
Neurologie	Lhermitte (F.)
Obstétrique	Granjon (A.) Hervet (E.) Le Lorier (G.) Morin (P.) Musset (R.) Robey (M.) Thoyer-Rozat (J.)
Ophtalmologie	Brégeat (P.) Saraux (H.)
Orthopédie	Judet (R.) Ramadier (J.)
Oto-rhino-laryngologie	Debain (J.)
Parasitologie	Brumpt (L.C.) *pr. s. ch* Chabaud (A.)
Pathologie chirurgicale	Barcat (J.) Binet (J.-P.) Cauchoix (J.) Chatelin (C.-L.) Dubost (Ch.) Dubost (Cl.) Faurel (J.) Flabeau (F.) Germain (A.) Laurence (G.) *agr. per* Lortat-Jacob (J.-L.) Loygue (J.) Mercadier Perrotin (J.) Robert (H.) Thomeret (G.)

	MM.
Pathologie exotique	Schneider (J.)
Pathologie expérimentale	Crosnier (J.) Hartmann (L.) Lœper (J.) Maurice (J.) Plas (F.) Richet (G.)
Pathologie médicale	Aussannaire (M.) Bour (H.) Bouvier (J.) Bouvrain (Y.) Bricaire (H.) Brissaud (H.) Brocard (H.) Buge (A.) Castaigne (P.) *m. conf.* Catinat (J.) Contamin (F.) Coury (C.) Frezal (J.) Housset (E.) Laroche (Cl.) Lesobre (R.) Macrez (C.) Nick (J.) Pequignot (H.) *m. conf.* Royer (P.) Wolfromm (R.)
Pédiatrie-Puériculture	Joseph (R.) Mande (R.) Mozziconacci (P.) Polonovski (C.) Rossier (A)
Pharmacologie	Levy (Mlle J.) *pr. s. ch.* Boissier (J.) Lechat (P.)
Physiologie	Parrot (J.) *pr. s. ch.* Dejours (P.)
Physique médicale	Gougerot (L.) *m. conf.*
Pneumo-Phtisiologie	Kreis (B.)
Psychiatrie	Pichot (P.)
Psychiatrie infantile	Duché (D.)
Rhumatologie	Delbarre (F.)
Stomatologie	Cernéa (P.) Chaput (Mme A.) *m. conf. agr.* Grellet (M.)
Thérapeutique	Chassagne (P.) Lamotte (M.)
Urologie	Quenu (L.)

III. — PROFESSEURS SANS CHAIRE ET AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

	MM.
Clinique chirurgicale	Aboulker (P.)
	Ameline (A.)
	Huguier (J.)
	Léger (L.)
	Olivier (C.)
	Padovani (P.)
	Poilleux (F.)
	Roux (M.)
	Verne (J.-M.)
Clinique médicale	Hagueneau (J.) *pr. s. ch.*
	Boudin (G.)
	Conte (M.)
	Domart (A.)
	Milliez (P.)
	Perrault (M.)
	Rambert (P.)
	Thieffry (S.)
	Turiaf (J.)

	MM.
Clinique neuro-rhumatologique	De Sèze (S.)
Clinique obstétricale	Grasset (J.)
	Lepage (F.)
	Mayer (M.)
	Merger (R.)
	Ravina (J.)
Clinique ophtalmologique	Desvignes (P.)
	Offret (G.)
Clinique O.R.L.	Maduro (R.)
Clin. pédiatrique et puériculture	Laplane (R.)
Clinique psychiatrique	Baruk (H.)
Clinique urologique	Kuss (R.)

IV. — PROFESSEURS DETACHES DANS LES UNIVERSITES ETRANGERES

Bactériologie	Haduroy (P.) *prof. sans chaire*
Biochimie médicale	Ettori (J.) *prof. à titre personnel*
Pathologie chirurgicale	Rudler (J.) *prof. sans chaire*

Secrétaire général de la Faculté	M. Lena (J.)
Secrétaires	Mme Beurland (H.), Mlles Chaintreuil (G.), Huré (A.)

Conservateur, chargé de la direction de la Bibliothèque	M. le Docteur Hahn (A.)
Conservateurs	Mlles Dumaitre (P.), Goichon (A.-M.)
Bibliothécaires	Mme Contet (J.), Mlles Laurent (H.), Le Noir (G.), Quiévreux (E.)

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

F A C U L T E D E M E D E C I N E D E P A R I S

-:-:-:-:-:-

ANNEE 1960 N°

T H E S E

pour

L E D O C T O R A T E N M E D E C I N E

(Diplôme d'Etat)

par

TARRAS Rachid
Né le 16 Février 1933
à MENZEL-BOURGUIBA
(Tunisie)

-:-:-:-

Présentée et soutenue publiquement le 196

-:-:-:-

LE PROBLEME DES AVORTEMENTS ENDOCRINIENS

-:-:-:-

Président : Monsieur le Professeur FUNCK-BRENTANO

-:-:-:-

P A R I S - 1 9 6 0

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41549219_0006

A LA MEMOIRE DE MON PERE

A MA MERE

A MES FRERES ET SOEURS

A TOUTE MA FAMILLE

A MES AMIS.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR FUNCK-BRENTANO

Professeur de la Chaire de Clinique

Gynécologique de l'Hôpital Broca

Chirurgien des Hôpitaux

Membre de l'Académie de Chirurgie

Commandeur de la Légion d'Honneur

Qui nous a fait le grand

honneur d'accepter la présidence

de cette thèse.

Hommages respectueux.

A TOUTE LA POPULATION DE LA VILLE DE BIZERTE

Qui m'a accordé son inestimable confiance en me confiant les destinées de la Mairie.

LE PROBLEME DES AVORTEMENTS ENDOCRINIENS

-:-

I - INTRODUCTION

Une meilleure connaissance du rôle des hormones génitales dans le maintien de la grossesse, des techniques sans cesse affinées, permettant le dosage et le fractionnement de ces diverses hormones, ont abouti à l'établissement, devant tout avortement spontané et surtout renouvelé, à une attitude thérapeutique entièrement nouvelle.

On sait en effet actuellement porter le diagnostic biologique et cytologique de la menace d'avortement, et dans le cas où celui-ci n'a pu être évité, on connait avec assez de précision le bilan hormonal de chaque femme pour attribuer l'accident à des anomalies précises, excès ou défaut de tel ou tel principe hormonal.

Ainsi s'est dégagée la notion "d'avortement endocrinien" catégorie particulière des interruptions prématurées spontanées de la grossesse, et dont les causes peuvent être fort diverses.

Une récente statistique de J. BOTELLA LLUSIA, de Madrid, a en effet établi que :
sur 110 avortements étudiés par les méthodes histologiques et biochimiques,
52 étaient dûes à une anomalie de l'oeuf, soit une proportion de 47,3 % des cas. Ces anomalies s'observent chez des

femmes par ailleurs bien portantes, et doivent selon l'auteur être considérées comme des faits physiologiques s'observant chez les individus normaux dans toute l'échelle des êtres vivants. Dans une autre série, JOEL de Tel Aviv, sur 114 cas d'avortements habituels, trouve des anomalies spermatiques dans 46 cas.

ASPLUND dénombre dans 65 % de sa statistique des anomalies utérines, en particulier une anormale béance de l'orifice interne du col.

Pour HUGHES la cause la plus fréquente des avortements habituels doit être une anomalie de l'endomètre, ce qui peut être corrigé par un traitement hormonal. LEVINE, sur 56 couples dont la femme faisait des avortements à répétition, a trouvé dans 57,1 % des cas des anomalies utérines, et dans 58 % des cas des anomalies de l'évolution de l'endomètre avec une charge insuffisante de glycogène. Pour cet auteur les autres causes connues, état endocrinien, alimentation, facteurs psychologiques, anomalies spermatiques ne joueraient qu'un rôle accessoire.

Avortements traumatiques, avortements toxiques, ne se présentent pas à répétition. Dans la forme qui nous occupe, qui relève de facteurs purement hormonaux, l'avortement est habituel, et cette cause est jugée en France beaucoup plus fréquente qu'elle ne l'est à l'étranger. Les dosages biologiques, les résultats de la thérapeutique

correspondante ne laissent pourtant guère de place à l'erreur de diagnostic étiologique de ces avortements habituels.

Mais la cause même du déséquilibre hormonal responsable de l'avortement endocrinien n'est pas univoque, et c'est sans doute là que réside la difficulté : le plus souvent, on trouve un déséquilibre des stéroïdes sexuels, qui lui-même peut être primitif, mais aussi secondaire à des causes diverses, dont certaines semblent encore mal connues. C'est pourquoi selon ROBEY, la fréquence réelle de l'avortement endocrinien, une fois éliminées les causes directes ou indirectes non hormonales, est-elle sans doute très inférieure à sa fréquence apparente. Il n'en demeure pas moins un gros intérêt dans l'étude de l'avortement endocrinien puisqu'une fois bien établie ses causes, on a toutes les chances d'aboutir au maintien des grossesses ultérieures.

Certes, si le dosage des éliminations hormonales dans l'urine représente le seul moyen de préciser les déséquilibres hormonaux de la gravidité et de choisir la thérapeutique correspondante, enfin d'en suivre les effets, tout n'est pas mathématique, et les résultats doivent être interprétés en tenant compte essentiellement des données cliniques, car bien des inconnues interviennent pour modifier et les résultats et leurs incidences biologiques. La signification des corps sur lesquels portent

les dosages reste discutable, les éliminations normales s'écartent des courbes étalons, les critères adoptés pour définir les courbes pathologiques sont conventionnels, les éliminations reflètent les sécrétions à travers les récepteurs, hépatique et rénal, les éliminations varient considérablement d'un jour à l'autre chez un même sujet.

Pourtant, et malgré les imperfections, les incertitudes de ces dosages et de leurs significations, c'est avec ces seuls moyens que l'on est arrivé à définir l'avortement endocrinien, à en préciser les composantes pour chaque cas, à en établir la thérapeutique le plus souvent efficace.

En gynécologie et en obstétrique, le problème de l'avortement habituel se pose de nos jours d'autant plus fréquemment, que la fécondité, les familles nombreuses, sont remises à l'honneur, et que toute femme privée de descendance se sent moralement, presque matériellement aussi, exclue des tendances sociales, nationales, affectives actuelles. L'avortement endocrinien est généralement perfectible, et tous les efforts doivent être mis en œuvre pour y mettre fin : nous en avons les moyens dans la grande majorité des cas.

*

* *

C'est cet aspect médico-social de la question qui a d'abord éveillé notre intérêt, et sur le conseil de nos Maitres, nous avons entrepris une mise au point du problème de l'avortement endocrinien tel qu'il se pose en pratique quotidienne. C'est dire que l'aspect physiopathologique du trouble hormonal en cause sera relégué au second plan, au profit de la position pratique du problème.

Nous envisagerons tout d'abord les éliminations hormonales telles qu'elles se présentent dans la grossesse normale, et qui se sont montrées indispensables au maintien et à l'évolution correcte du produit de conception dans le milieu utérin.

Nous montrerons ensuite quelles sont les anomalies qui apparaissent dans les dosages hormonaux chez la femme présentant un avortement endocrinien menaçant, ou à répétition. Ces mêmes anomalies, nous les retrouverons dans l'expression que donne la cytologie des frottis vaginaux. Enfin une troisième méthode d'exploration biologique doit être mentionnée, la détermination du pouvoir ocytocique du sérum.

De ces perturbations hormonales constatées dans chaque cas particulier, il faudra tirer des déductions thérapeutiques qui permettent d'adapter le traitement à chaque cas d'avortement endocrinien, celui-ci devant soit être surmonté dans l'immédiat, soit prévenu lors de grossesses ultérieures.

II - ELIMINATIONS HORMONALES DANS LA GROSSESSE NORMALE

Les hormones génitales jouent dans le maintien de la grossesse un rôle décisif. La progestérone, sécrétion du corps jaune ovarien, est apparue comme indispensable à l'évolution normale de la gravidité. De là l'intérêt du dosage du prégnandiol, qui allait permettre d'apprécier, quantitativement parlant, la valeur de la grossesse (J. BRET).

Mais bientôt une nouvelle notion se fit jour, selon laquelle on put constater que la lutéine n'était pas le seul corps nécessaire et suffisant : "longtemps considérée comme panacée du traitement préventif des avortements, cette substance a pu être à la lumière de certaines observations considérée comme l'élément déclenchant d'un certain nombre d'avortements". L'intérêt des autres hormones génitales s'affirma alors, en particulier les oestrogènes (SMITH et SMITH). Le rôle des oestrogènes dans le maintien de la grossesse, celui du placenta, dont la sécrétion endocrine conditionne également la gravidité, enfin l'intervention d'autres glandes endocrines, thyroïde en particulier, tous ces éléments ont abouti à la conception nouvelle selon laquelle la grossesse ne pouvait évoluer favorablement non pas sous l'effet d'une seule ou de deux hormones,

mais sous celui d'un ensemble harmonieux, ce que BRET a appelé "un concert endocrinien hyperactif". Cet équilibre hormonal, cette harmonie entre les diverses sécrétions endocriniennes, sont si essentielles que leur rupture entraine des catastrophes : l'expulsion prématurée du foetus. Et c'est l'avortement endocrinien.

Oestrogènes, androgènes, sous forme de 17-cétostéroïdes, gonadotrophines hypophysaires, tels sont les trois grands groupes hormonaux qui participent à l'équilibre gravidique nécessaire à l'évolution normale de la grossesse.

Les dosages portent sur les métabolites urinaires : pour les oestrogènes, ce sont l'oestradiol, l'oestrone et l'oestriol, qu'on ne peut en pratique ni doser séparément, ni doser biologiquement, mais seulement globalement; les métabolites urinaires des androgènes sont représentés par les 17-cétostéroïdes. Enfin les métabolites de la progestérone sont quantitativement intéressant sous les formes de prégnandiol , alloprégnandiol et prégnonolone.

Au cours de la grossesse normale, les sécrétions des trois hormones, gonadotrophines, oestrogènes et progestérone, sont considérables. Mais les courbes des excrétions de ces trois hormones dans les urines au cours de la grossesse sont très différentes.

Les deux courbes d'excrétion des oestrogènes et du prégnandiol sont au début de la grossesse superposables;

les quantités éliminées restent faibles, puis elles augmentent lentement et progressivement, et elles atteignent leur maximum la veille de l'accouchement.

Les gonadotrophines chorioniques urinaires se comportent de façon très différente : l'élimination en est faible dans les premiers jours de la grossesse, puis elle s'élève mais de façon très rapide, donnant sur les courbes un segment pratiquement vertical, le maximum étant atteint au deuxième mois de la grossesse.

Le chiffre normal moyen au moment où manquent les premières règles, c'est-à-dire quinze jours environ après la fécondation, est pour les gonadotrophines de 200 unités Lapine par litre de sérum; puis quinze jours plus tard, c'est-à-dire après un mois de grossesse, le taux des gonadotrophines a déjà atteint 1.000 U. Lapine; quinze jours plus tard, avec une grossesse de six semaines, on trouve 2.000 U. Lapine. Deux mois après la fécondation, le taux est de 3.000 Unités Lapine, et vers deux mois et demi, de 5.000 Unités Lapine. Dans les conditions normales, cette élimination s'affaiblit aussi rapidement qu'elle avait augmenté, et au quatrième mois, le taux n'est plus que de 1.000 ou même 500 U. Lapine, taux conservé en plateau jusqu'à la veille de l'accouchement. Ces modifications de l'élimination traduisent l'importance des gonadotrophines dans l'évolution normale de la grossesse, en particulier pendant les trois premiers mois.

En ce qui concerne les oestrogènes, des notions nouvelles sont également apparues, et l'on connait mieux le rôle exact du corps jaune dans la grossesse. Le corps jaune gravidique est maintenu en fonction lorsque l'implantation de l'embryon s'est faite par les gonadotrophines choriales produites par l'oeuf. Le corps jaune produit des hormones stéroïdes, progestérone et oestrogènes, qui sont indispensables au maintien de la grossesse. Vers le troisième mois, le corps jaune régresse, et son activité fonctionnelle est relayée par celle du placenta (VARANGOT). Mais rien ne prouve que la présence du corps jaune est chez les primates indispensable lorsque l'implantation est achevée, et la castration n'interrompt pas forcément la grossesse, même si elle est précoce. C'est donc que le placenta sécrète la progestérone nécessaire au maintien de la grossesse. Explication peut-être exacte, mais non certaine, et il reste à démontrer que la progestérone est indispensable au maintien de la grossesse humaine.

Les androgènes enfin agissent non pas tant ni seulement pour leur propre compte, mais participent à l'équilibre hormonal globale. Dans les conditions normales, la femme sécrète des androgènes, et les élimine dans l'urine sous forme de 17-cétostéroïdes, à des taux de 6 à 10 mg par litre. Dans la grossesse normale, JAYLE pense que la production intensive des stéroïdes,

et surtout des oestroïdes, inhibe la formation des androïdes : les 17-cétostéroïdes baissent, on le sait, dans les urines des hommes traités par la folliculine (DECOURT & JAYLE).

HECHAUER a cependant montré que le taux urinaire des 17-cétostéroïdes au cours de la grossesse normale était sensiblement le même que chez la femme non enceinte. Pour cet auteur, leur augmentation est nette quelques jours avant l'accouchement, avec dans le post-partum (et dans les toxémies) une chute considérable et rapide. JAYLE a été le premier à attribuer certains avortements à une hyperandrogénie.

Les dosages hormonaux systématiques de BRET portant également sur les 17-cétostéroïdes ont permis à cet auteur de constater que souvent tous les stéroïdes sont anormalement élevés pour l'âge de la grossesse : ce sont alors des grossesses dites hyperhormonales, qui risquent d'être prématurément interrompues. Dans d'autres cas, seuls les 17-cétostéroïdes sont augmentés, les autres stéroïdes étant normaux, ou abaissés. Lorsque tous les stéroïdes sont globalement augmentés, ils conservent entre eux un équilibre normal, bien qu'à un échelon plus élevé. La grossesse peut se poursuivre normalement, à moins que cette élévation rejoigne les taux d'élimination correspondant au terme hormonal. Les conditions biologiques d'une grossesse à terme sont précocément réalisées et l'accouchement est déclenché :

une harmonie entre les diverses sécrétions hormonales, d'autre part, un taux global, cette harmonie étant conservé, à ne pas dépasser faute d'assister à l'interruption de la grossesse.

Voyons maintenant ce qui se passe, sur le plan hormonal, en cas d'avortement endocrinien.

III - DOSAGES HORMONAUX DANS LES AVORTEMENTS

ENDOCRINIENS

La grossesse ne se poursuit normalement qu'en présence d'un certain équilibre hormonal. Celui-ci peut être rompu par l'excès ou par le défaut de l'une quelconque des sécrétions. Insuffisance lutéale, insuffisance folliculinique, hyperlutéinisme, sont également capables de bouleverser les proportions normales des sécrétions hormonales.

Etudiant plus de 2.000 grossesses normales et pathologiques, M.F. JAYLE est arrivé à distinguer trois types d'anomalies endocriniennes :

les insuffisances lutéales : pendant le premier trimestre de la grossesse, les tracés des stéroïdes neutres totaux (GBS 13) et du prégnandiol sont assez horizontaux, avec des chiffres de 25-30 mg pour le premier, 10-15 mg pour le second par 24 heures; la créatinurie étant en moyenne de 1 g chez la femme, les rapports GBS 13 ou prégnandiol/ créatinine ont des valeurs identiques. Le rapport GBS 13/17 cétostéroïdes est normalement compris entre 2,5 et 4. Tel est le comportement normal de la fonction lutéale pendant le premier trimestre de la gestation. S'il y a à ce stade interruption de la grossesse, ces différentes valeurs retournent aux taux de la phase folliculaire du cycle menstruel, 10 mg pour GBS 13, moins de 3 mg pour le prégnandiol, rapport GBS 13/17 cétostéroïdes au voisinage

de 1,3 et rapport GBS 13/prégnandiol supérieur à 3. Si ces taux sont atteints lors d'une menace d'avortement, il est bien exceptionnel que la grossesse arrive à se maintenir.

On considèrera comme insuffisance lutéale modérée lorsque le rapport GBS 13/créatinine sera compris entre 15 et 20 et le taux du prégnandiol entre 7 et 9 mg par 24 heures; comme importante lorsque le rapport est inférieur à 15, le prégnandiol entre 4 et 7 mg.

Certaines insuffisances lutéales sont sévères, et rebelles aux oestrogènes; d'autres sont bénignes et réversibles. L'administration d'oestrogènes de synthèse, en stimulant la fonction endocrinienne de la gestation, va dans les formes bénignes réversibles rétablir la situation. Mais dans les formes graves permanentes d'insuffisance lutéale gravidique, les oestrogènes ne rdlèvent ni le taux des GBS 13 ni celui de la progestérone. C'est alors à la progestérone qu'il faut avoir recours pour sauver la situation.

Entre la 14ème et la 30ème semaine, le tracé de GBS 13 s'élève régulièrement, de 30 à 70 mg, lorsque les taux sont inférieurs de 30 % à la moyenne, on peut parler d'insuffisance lutéale. Dans les trois derniers mois de la grossesse, les variations individuelles sont plus amples, et il faut des insuffisances de 50 % par rapport à la moyenne pour que l'on puisse affirmer l'insuffisance lutéale.

les insuffisances folliculiniques. Au début de la grossesse, de la 5ème à la 6ème semaine après le premier jour des dernières règles, la moyenne est de 120 gamma de phénolstéroïdes et de 55 gamma de folliculine (JAYLE); dans les gros sesses arrêtés, on trouve moins de 20 gamma de folliculine et moins de 60 gamma phénolstéroïdes. Aux taux de 60-75 y de phénolstéroïdes et de 25 y de folliculine, on peut parler de production insuffisante d'oestroïdes.

Entre la 10ème et la 25ème semaine, le déficit folliculinique s'exprime en pourcentages par rapport au tracé moyen normal et en semaines de retard par rapport à l'élimination normale. Pour que les écarts trouvés soient considérés comme pathologiques, il faut qu'ils soient d'au moins 40 % par rapport à la moyenne normale.

les hyperlutéinismes. Certains avortements sont précédés ou accompagnés d'une augmentation du taux des stéroïdes neutres des fractions acétosolubles et acétoprécipitables des GBS. Au début de la grossesse, de telles anomalies peuvent aussi provenir des androgènes que des oestrogènes, puisque ces deux variétés de stéroïdes existent dans la fraction 13 des GBS qui est dosée.

Pour JAYLE, l'hyperandrogénie doit être rendue responsable non pas seulement de la stérilité, mais aussi de certains avortements à répétition. Lorsqu'au début de la gestation, on trouve un taux de GBS 13 supérieur à 35 mg, et un rapport GBS 13/prégnandiol supérieur à 2,5

(normalement il est de 2) et une créatinine supérieure à 1 g,3/24 heures, trois éventualités sont possibles :

ou bien la collecte des urines a été entachée d'erreur, avec recueil de deux urines matinales par exemple, la détermination de la créatinurie le montrera facilement;

ou bien si la créatinine est élevée au deuxième dosage, l'hyperandrogénie peut être affirmée; on sait que chez la femme la créatinurie est assez constante, de l'ordre de 0,8 à 1,2 g alors que chez l'homme, mais aussi chez la femme atteinte d'hyperandrogénie surrénalienne, le taux est de 1,5 à 2 g. Le dosage des 17-cétostéroïdes urinaires confirmera l'hyperandrogénie si le taux en est supérieur à 12 mg/24 heures; si enfin le taux des 17-cétostéroïdes est inférieur à 10 mg, si le rapport GBS 13/créatinine est supérieur à 2, on peut affirmer que l'on se trouve devant un hyperlutéinisme, qui devra être confirmé par un second dosage.

L'hyperlutéinisme est rare en début de grossesse, où plus souvent il s'agit de déficit hormonal. Mais dans la deuxième moitié de la gestation, le déséquilibre hormonal peut aussi bien être dû à une élévation des GBS 13 et du prégnandiol, qu'à une insuffisance de folliculine.

Dans l'hyperlutéinisme enfin, le taux des phénolstéroïdes reste normal. En elle-même, l'hyperfolliculinie gravidique n'est pas un phénomène pathologique, mais la traduction d'une grande vitalité placentaire; ces grossesses

montrent fréquemment des contractions utérines qui ne seront dangereuses qu'en présence de trouble mécanique associé. L'hypolutéinie n'apparait dans la deuxième moitié de la grossesse qu'en cas de mort foetale, ou de toxémie.

Cliniquement, on peut distinguer quatre formes d'avortements endocriniens à répétition :

- les formes par insuffisance hormonale bénigne, qui répondra bien aux traitements qui stimuleront la fonction endocrinienne du placenta. Ces femmes ont un passé riche en avortements, les premiers dosages montrent des taux normaux de stéroïdes neutres et de phénolstéroïdes;
- les formes par insuffisance hormonale grave : cette insuffisance pouvant concerner simultanément les lutéoïdes et les oestroïdes, ou seulement l'une de ces variétés. Souvent l'insuffisance est tardive, les premiers dosages sont normaux mais leur répétition montre le fléchissement de la courbe des GBS 13 ce qui est de fâcheux pronostic; ou encore, la courbe de folliculine ne s'élève pas normalement. Ou encore, l'excrétion des GBS 13 et du prégnandiol reste à un niveau bas. On peut voir survenir des hémorragies, en particulier si le rapport GBS 13/ créatinine descend au-dessous de 15, en particulier en cas d'insuffisance folliculinique.

- les formes par hyperlutéinisme : elles sont de pronostic plus grave pour la grossesse, car il est plus facile de stimuler une fonction endocrinienne insuffisante, que d'en enrayer une trop active.

- les formes par hyperandrogénie : certains avortements endocriniens précoces s'associent à un taux élevé de GBS 13, de 17-cétostéroïdes; parfois aussi, de créatinine.

Cette triade biochimique exprime une augmentation des androgènes, et rend compte non seulement des cas de stérilité mais aussi d'un certain nombre d'avortements endocriniens.

Quant aux fréquences relatives avec lesquelles ces divers déséquilibres hormonaux interviennent dans les avortements, il est difficile de les préciser. Certes, M. ROBEY, sur une série de 200 avortements endocriniens, a pu montrer que :

- dans 38 % des cas une insuffisance du prégnandiol était en cause;
- dans 25 % des cas, une insuffisance des phénolstéroïdes
- dans 37 % des cas enfin, une insuffisance globale des stéroïdes

Quant à la valeur pronostique des dosages hormonaux, elle est réelle, mais connait des limites. C'est un guide thérapeutique précieux pour le clinicien dans les menaces d'avortement, et dans la prophylaxie de l'avortement à répétition. Pour J. THOYER ROZAT, leur valeur pronostique est limitée par un certain nombre de facteurs :

- avant d'affirmer l'avortement endocrinien d'après les résultats des dosages, il faut pratiquer un examen clinique rigoureux afin d'éliminer les multiples autres causes d'avortement; le trouble hormonal peut aussi bien avoir provoqué l'interruption de la grossesse, qu'en être une des manifestations;

- au début de la gestation, un dosage isolé ne saurait comporter de valeur pronostique. On peut trouver un équilibre hormonal normal, alors que quelques jours plus tard un oeuf est expulsé, mort; inversement, des taux infimes de folliculine ne sauraient faire conclure à un arrêt de la grossesse;

- dans les mois qui suivent, seule l'étude des courbes d'élimination permet en principe de formuler un pronostic. Mais dans 6 % des cas, une courbe très défavorable, insensible aux oestrogènes et à la progestérone, n'est pas incompatible avec une évolution normale de la grossesse.

Tous les auteurs enfin s'accordent à souligner la relative fréquence (19 % des cas pour ROBEY) des chutes secondaires des éliminations hormonales, normales d'abord, puis pathologiques lors des dosages ultérieurs.

*

* *

Avant d'envisager les résultats fournis par la biopsie d'endomètre sur les perturbations hormonales de l'avortement endocrinien, nous voudrions indiquer une autre exploration biochimique utile selon SUZOR dans l'étude des avortements endocriniens récidivants : le titrage du pouvoir ocytocique sérique. Pour apprécier quantitativement l'activité sérique, SUZOR a adopté la définition suivante :

le pouvoir ocytocique sérique est le pouvoir excito-moteur d'un sérum récemment ponctionné (4 ou 5 heures) mesuré sur la corne utérine de Rate et exprimé comparativement en millièmes d'unités de picotine par cm3 de sérum. Ce pouvoir ocytocique est facile à mesurer, malheureusement pour une grossesse d'un âge donné, des variations importantes sont notées. Mais indépendamment de ces variations, le pouvoir ocytocique du sérum augmente progressivement jusqu'à l'accouchement. L'étude de 162 cas de menaces d'avortement endocrinien ont donné à SUZOR : dans trois quarts des cas, des hypercytocinémies, qui traitées par le diéthylstilboestrol ont été de très bon pronostic; dans le dernier quart, il y a hypo-ocytocinémie, de mauvais pronostic. Il est vraisemblable que dans ces dosages, c'est le reflet de la teneur du sérum en pitocine qui est déterminé. Le parallélisme entre l'élévation de ce pouvoir ocytocique sérique et la menace d'avortement montre bien toute l'importance de cette détection. Sur 113 cas de menaces d'avortement, SUZOR trouve 83 fois

une hyperocytocinémie; mais dans 26 cas le taux de ce pouvoir était soit normal, soit abaissé. Dans cette éventualité le traitement ne donnera que des résultats très inconstants.

Les titrages hormonaux classiques conservent donc tous leurs droits.

Il faut y ajouter la méthode cytologique qui reflète elle aussi les perturbations hormonales qui accompagnent et provoquent la menace d'avortement d'origine endocrinienne.

IV - EXAMEN CYTOLOGIQUE DES FROTTIS VAGINAUX

DANS LES AVORTEMENTS ENDOCRINIENS

Nous venons de voir que grâce aux méthodes de dosage des éliminations hormonales, et surtout de leur fractionnement, il était possible, pour chaque cas particulier d'avortement endocrinien, de préciser les différents éléments quantitativement anormaux, en excès ou en défaut. Nous avons également dit que malgré le perfectionnement des techniques biochimiques, le contrôle biologique de la réalité de la nature endocrinienne de l'avortement connaissait ses limites. Le critère des dosages des stéroïdes urinaires a été adopté par la plupart des auteurs français ; JAYLE, LACOMME, PIGEAUD, précisent l'équilibre hormonal de la grossesse en étudiant l'élimination des stéroïdes neutres et phénoliques (complexe prégnandiol et GBS 13 ou 3 alpha stéroïdes); ROBEY, SIMONNET, PIAUX, étudient les stéroïdes neutres et ne dosent que le seul prégnandiol, dosage jugé par eux comme seul spécifique. JAYLE lui pense que complexe prégnandiol et GBS 13 ont la même signification physiopathologique, et représentent la même fonction endocrinienne; en outre, leur dosage est simple.

naires; il faut d'ailleurs répéter ces dosages, les chiffres n'ayant pas de valeur absolue, seule la courbe qu'ils construisent dans le temps apportant des indications cliniques. Ces dosages sont onéreux, longs, et le traitement qui en dérive en est retardé. Enfin seuls sont dosés les métabolites urinaires d'hormones, et l'on ignore toujours la proportion d'hormones d'origines ainsi représentée.

Les limites dans la signification des chiffres et des courbes obtenus par les dosages d'éliminations urinaires hormonaux expliquent que l'on ait retenu la méthode cytologique, mise au point par PUNDEL et VAN MEENSEL, et qu'on l'ait appliquée à l'avortement endocrinien. En effet, l'image des frottis vaginaux témoigne directement et biologiquement l'action hormonale; la technique est rapide, peut être renouvelée autant qu'il le faut, et surtout elle renseigne non pas sur une fonction donnée, lutéale, ou oestrogénique, dont nous avons dit toute la relativité, mais sur l'équilibre hormonal ce qui est beaucoup plus significatif pour le résultat fonctionnel qu'est le maintien, - ou l'interruption précoce spontanée - de la gestation. Certes, les modifications cytologiques vont dépendre dans une large mesure de l'état du récepteur, ici la muqueuse vaginale. Chez la femme enceinte, elle est généralement normale. Mais ici encore nous rencontrerons des difficultés d'interprétation que seul un cytologiste entrainé pourra surmonter.

La méthode de la cytologie vaginale a dans l'avortement endocrinien un important avantage qui est celui de la spécificité. Ce n'est en effet que lorsqu'un facteur hormonal est responsable de l'avortement, que la cytologie vaginale sera expressive; dans les autres formes étiologiques d'avortement spontané, il n'y a en effet aucune raison pour que la cytologie soit perturbée.

Par contre un inconvénient de la cytologie est son expression tardive : avant l'âge de deux mois, la grossesse "ne se lit pas" sur les images cytologiques, qui ne deviennent spécifiquement gravidiques que passée cette date. Auparavant les images sont négatives. Par conséquent, le test cytologique de l'avortement endocrinien offre toute sa valeur entre deux et cinq mois : période de la gestation qui est précisément la plus fertile en avortements endocriniens (dont cependant nous connaissons des exemples plus tardifs.)

L'examen cytologique des frottis vaginaux va être demandé chez une primipare menacée d'avortement, par de petites métrorragies avec ou sans contractions douloureuses; chez une femme ayant déjà eu plusieurs avortements spontanés, ou des menaces d'avortement au cours des grossesses précédentes; la cytologie offre un examen systématique facile dont les altérations précèdent les signes cliniques et permettent d'agir promptement contre les menaces d'avortement. Enfin la cytologie est intéressante dans la surveillance d'un traitement hormonal motivé par des manifestations cliniques, par les altéra-

tions cytologiques, en somme par des signes de menace d'avortement endocrinien.

Prélèvement dans le cul-de-sac postérieur du vagin, étalement et fixation immédiate, coloration, qui doit être parfaite afin que puissent être différenciées les cellules éosinophiles et basophiles, ainsi que les colorations nucléaires.

Lorsque l'avortement endocrinien menaçant se situe avant la fin du troisième mois, on considèrera comme pathologiques :
un index éosinophilique supérieur à 20 %
un index kariopycnotique supérieur à 40 ou 50 %.

Outre ces indications quantitatives, il faut rechercher des variations qualitatives, non apparition ou régression des caractères normaux, cellules groupées en placards, plicatures, cellules naviculaires apparues à partir de la fin du deuxième mois. La menace d'avortement endocrinien se traduit par un frottis devenu rouge, du fait de la réapparition des cellules éosinophiles superficielles, isolées, étalées, et non groupées.

Les bacilles de Döderlein diminuent numériquement, les polynucléaires augmentent de nombre; l'apparition d'hématies enfin est un signe majeur. L'élévation de l'éosinophilie semble parallèle à la gravité de la menace d'avortement, puisqu'un taux de 70 % se voit dans les manifestations cliniques importantes, pertes abondantes de sang, douleurs.

Après trois mois, le frottis vaginal donne dans les conditions normales un index éosinophilique d'au plus 5 %, un index kariopycnotique de moins de 10-15 %. Ici encore, la régression des caractères pathognomoniques doit être tenu pour un signe capital, présence des cellules naviculaires, des placards et des plicatures. En somme, s'il y a menace d'avortement endocrinien, et quelque soit l'âge de la grossesse, on voit apparaitre une poussée éosinophilique et kariopycnotique, et une perte des caractères propres à la grossesse.

On doit savoir que l'infection vaginale à trichomonas ou à monilia transforme la cytologie spécifiquement gravidique et donc risque d'entrainer des erreurs de diagnostic. Il s'agit d'ailleurs de l'association de deux facteurs pathologiques dépendant l'un de l'autre et établissant un cercle vicieux, puisque la muqueuse vaginale infectée contrarie une imprégnation hormonale normale. Ces infections se voient précisément surtout dans les grossesses évoluant mal. Il ne faut alors plus attacher de valeur aux frottis dans le sens de la traduction histologique de l'avortement endocrinien menaçant. Un traitement local, en combattant l'infection, pourra redonner au test sa valeur initiale et fera admettre un pronostic vraisemblablement favorable pour la grossesse en cours. La méthode cytologique, comme celle des dosages hormonaux, garde également une autre indication : celle de la surveillance des résultats thérapeutiques.

En cas de menace d'avortement endocrinien, nous avons dit que les frottis vaginaux montrent de nombreuses cellules éosinophiles superficielles, isolées et étalées, peu de cellules basophiles, peu ou pas de cellules naviculaires, présence fréquente de polynucléaires, parfois aussi d'hématies. Lorsque le traitement oestrogénique assure une influence favorable de la menace d'avortement, les cellules éosinophiles régressent, laissent la place aux cellules basophiles de la couche intermédiaire, groupées en placards, et dont certaines se différencient en cellules naviculaires; les hématies disparaissent, les polynucléaires sont rares, les bacilles de Döderlein sont nombreux. Ces modifications heureuses sont progressives et demandent plusieurs jours, et même jusqu'à trois semaines, pour se compléter.

Dans les cas où le traitement oestrogénique aura une action moins favorable, l'image cytologique s'améliore un peu, avec diminution numérique des éosinophiles, mais sans redevenir normale; les cellules restent isolées, sans tendance à la constitution de placards.

Dans les cas défavorables enfin, qui concernent surtout les menaces d'avortement persistant depuis plusieurs jours au moment où le traitement est mis en oeuvre, l'aspect pathologique du frottis vaginal s'aggrave encore, la poussée éosinophilique devient de plus en plus importante, les caractères cytologiques spécifiquement gravidiques disparaissent, les hématies apparaissent, l'avortement

ne peut être évité.

Mais lorsque le traitement est préventif, c'est-à-dire alors qu'aucune menace clinique d'avortement n'est présente, alors aussi que l'aspect cytologique est normal (le traitement étant entrepris sur l'indication d'avortements habituels antérieurs à l'actuelle grossesse) on peut cependant constater que les caractères gravidiques sont peu marqués. Les examens cytologiques répétés des frottis vaginaux représentent alors un moyen de surveillance, puisque seront saisis dès leur amorce les premiers signes traduisant un début de menace d'avortement endocrinien. Dès lors on pourra mettre en oeuvre d'emblée le traitement hormonal grâce auquel on peut espérer obtenir une évolution normale à terme de la grossesse un moment menacée.

L'exactitude de la signification biologique des aspects cytologiques des frottis vaginaux est prouvée par le fait que dosages hormonaux d'une part, surveillance cytologique d'autre part, aboutissent aux mêmes conclusions thérapeutiques. C'est donc à ces mesures pratiques de traitement hormonal de l'avortement endocrinien que nous consacrerons les dernières pages de ce travail.

V - DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES

G. et O.W. SMITH, en 1948 ont été les premiers, en dehors de tout dosage biologique, à préconiser le traitement des avortements endocriniens par les oestrogènes. Ces auteurs administrent le diéthylstilboestrol pendant toute la grossesse à doses croissantes, atteignant au neuvième mois 125 mg.

En 1951, J. SEGUY étudiait les variations du prégnandiol comme indication du déséquilibre hormonal dans les avortements endocriniens. En cas de prégnandiol à taux élevé, cet auteur s'abstient de tout traitement hormonal. En cas de prégnandiol à taux bas, il donne en règle générale du diéthylstilboestrol et s'il existe des signes cliniques d'hyperfolliculinie, il ajoute la progestérone.

M. MAYER, en 1951 également, faisait porter ses dosages sur le seul prégnandiol. Si le taux trouvé était anormalement bas, il donnait de la progestérone pendant les douze premières semaines. Si le prégnandiol est trouvé augmenté, il donne, toujours pendant les douze premières semaines, du diéthylstilboestrol ou l'acide éthyl-di-dihydro-doisynolique. Entre la douzième et la quinzième semaine, MAYER donne une association d'oestrogènes et de progestérone, et après la quinzième semaine, des oestrogènes.

M.F. JAYLE qui se base, lui, nous l'avons vu, sur le dosage des GBS et des phénolstéroïdes, pense que le

traitement sera décidé comme suit :
insuffisance hormonale légère : diéthylstilboestrol;
insuffisance lutéale grave : progestérone et oestrogènes;
insuffisance folliculaire grave : benzoate ou dipropiate d'oestradiol;
hyperlutéinie : para-oxypropiophénone;
hyperfolliculinie enfin : aucun traitement hormonal.

Se basant sur le test cytologique des frottis vaginaux, SUZOR choisit comme base de traitement les oestrogènes de synthèse dans les conditions et les indications suivantes :
dans une grossesse au début, sans menace d'avortement, mais avec des antécédents d'un ou plusieurs avortements spontanés :

a) en cas d'antécédents d'avortement unique on ne pratique aucun traitement, mais une surveillance cytologique est instituée qui permet, dès apparition du premier signe d'alarme, et avant toute manifestation clinique, de mettre en oeuvre le traitement;

b) en cas d'antécédents comportant plusieurs avortements, SUZOR prescrit au cours des trois premiers mois une dose quotidienne de 20 mg de diéthyl-stilboestrol; ensuite 40 mg, en renouvelant les frottis tous les dix jours jusqu'à la date habituelle de l'avortement, puis encore pendant six semaines au-delà de cette date. Ensuite, les examens cytologiques sont plus espacés.

Si la cytologie reste satisfaisante, on considère la dose prescrite comme une dose d'entretien, et on ne la modifie pas; si la cytologie est moins satisfaisante, ou franchement mauvaise, on augmente la dose de 20 mg, et l'on fait un nouvel examen cytologique huit jours plus tard. Selon la réponse obtenue, on accroit ou non la dose jusque 60 ou 80 mg par jour, la dose maxima ayant été dans un cas extrême 120 mg. Posologie à ne pas pratiquer, car elle est dangereuse (ROBEY) et inopérante (SUZOR). C'est à l'association oestrogènes-progestérone que l'on s'adressera si, malgré l'augmentation des doses de diéthyl-stilboestrol, la cytologie ne s'améliore pas. Le traitement comportera alors deux injections par semaine par voie intra-musculaire de progestérone en solution cristalline, ou on fera une inclusion de pellet de 100 mg. En fin de traitement, dans la première modalité, on peut utiliser les corps progestatifs par voie buccale, à la dose quotidienne de 6 comprimés de 10 mg de prégnénilonone (qui correspond au quart de la posologie de la progestérone).

Autre indication, avec ou sans avortements antérieurs, des signes cliniques, métrorragies ou cytologiques, hématies, apparaissent, faisant redouter l'avortement. Le traitement immédiatement institué est alors :

des oestrogènes, 60 mg par jour au moins, en prises de 20 mg également réparties : ou encore, une dose de charge par voie parentérale, suivie de doses buccales de 5 mg

toutes les heures, jusqu'à arrêt de l'hémorragie (KARNAKY). Le titrage des gonadotrophines fait pendant cette période de temps indiquera la vitalité de l'oeuf, car il est inutile de poursuivre le traitement en cas de mort de celui-ci.

En cas de menace d'avortement, la progestérone doit être associée aux oestrogènes; on l'administrera en solution huileuse, par voie intra-musculaire, en injections quotidiennes de 10 à 20 mg. Dès que les manifestations cliniques ont cessé, dès que la cytologie est redevenue normale, on ne fait plus que deux puis une injections par semaine de solution cristalline.

Dans le cas d'antécédents d'avortements répétés, le traitement sera poursuivi pendant six semaines au-delà du terme habituel de l'avortement. Après cette cessation du traitement, la surveillance cytologique est poursuivie, à raison de deux examens par mois, et toute anomalie justifie la reprise de l'hormonothérapie. Dans tous les cas, celle-ci ne sera arrêtée que progressivement, par une diminution des doses de 20 mg par quinzaine, puis au-dessous de 20 mg, par une diminution de 5 mg par semaine.

C. BECLERE vient de publier les résultats qu'il a obtenus dans les avortements spontanés précoces par les injections intra-musculaires de gonadotrophines chorioniques, 1.000 Unités internationales tous les deux jours, plus un comprimé de 5 mg de stilboestrol par jour

et trois suppositoires de progestérone à 10 mg par semaine : traitement institué à la suite de dosages hormonaux qui avaient montré un taux de folliculine normal (135 gamma) et un taux de prégnandiol également normal (10 mg) mais un dosage de gonadotrophines de 500 U. Lapine, à une date où le chiffre normal est de 1.000 U. Lapine. La grossesse était en effet à ce moment vieille d'un mois. Après encore un mois de traitement, de nouveaux dosages ont montré des taux normaux de folliculine et de prégnandiol, alors que les gonadotrophines étaient à 2.500 U. Lapine au lieu des 3.000 normales, ce qui permet de considérer comme un peu faible l'activité placentaire. On poursuit donc les injections tri-hebdomadaires intra-musculaires de gonadotrophines chorioniques, à la dose de 5.000 U. Lapine. Un troisième dosage montre alors, cinq semaines plus tard, une activité placentaire normale pour cette grossesse qui a maintenant plus de trois mois : 3.000 U. Lapine

A six mois, la grossesse donne un profil hormonal normal. Plusieurs observations de BECLERE ont montré, compte tenu des résultats fournis par les dosages hormonaux, et la fixation d'après eux, de la posologie des gonadotrophines, oestrogènes et progestérone.

Ainsi, chez des femmes ayant présenté un ou plusieurs avortements endocriniens, il faut effectuer des dosages triples, gonadotrophines dans le sérum, dosage de la folliculine et du prégnandiol dans les urines, dosages à

répéter toutes les trois ou quatre semaines pendant au moins les quatre premiers mois de la grossesse, jusqu'à ce que celle-ci ait atteint l'âge de 5 mois dans des conditions normales. Dans les derniers mois de la grossesse, des dosages de sécurité, plus espacés, seront faits au moindre doute. Dès que les chiffres de gonadotrophines sont abaissés, on mettra en oeuvre sans délai un traitement par les gonadotrophines chorioniques, dont les doses seront fixées d'après l'importance du déficit hormonal constaté. BECLERE utilise surtout les doses de 1.000 U.I. par voie intra-musculaire, tous les jours, ou tous les deux jours, ou encore une ou deux fois par semaine. La dose maxima de 5.000 U.I. de gonadotrophines chorioniques ne sera donnée sans risques qu'entre la sixième et la douzième semaines de la grossesse, c'est à dire pendant la période qui correspond à la poussée maxima normale de la sécrétion par le placenta des gonadotrophines chorioniques.

*
* *

Les résultats obtenus par les divers auteurs sont extrêmement encourageants, et des femmes ayant présenté un ou plusieurs avortements endocriniens ont pu, sous le couvert d'une hormonothérapie choisie et dosée d'après les résultats des explorations cyto-hormonales, ont pu mener à bien une ou plusieurs grossesses, ce qui fait la preuve de l'exactitude des appréciations des chiffres

et des aspects cytologiques, et aussi de la valeur d'orientation thérapeutique de ces explorations cyto-hormonales.

VI - CONCLUSIONS

I. Les avortements dits habituels, ou à répétition, peuvent relever de causes fort diverses. La forme dite endocrinienne n'est peut-être pas très fréquente, mais elle mérite d'autant plus d'être connue qu'elle permet d'établir avec suffisamment de précision le déséquilibre hormonal en cause, et d'y remédier par un traitement approprié non seulement au cas considéré, mais aussi à l'âge de la grossesse et à l'évolution du syndrome hormonal responsable de l'interruption précoce de la grossesse.

II. Les dosages hormonaux portent à la fois sur la folliculine et le prégnandiol dans les urines, sur les gonadotrophines dans le sérum sanguin. Ces triples dosages seront répétés toutes les trois ou quatre semaines, jusqu'à ce que soit atteint la fin du 5ème mois, la grossesse paraissant alors cliniquement normale. Ils seront alors espacés aux fins de surveillance.

III. L'étude cytologique des frottis vaginaux apporte également de très précieux renseignements sur l'équilibre hormonal gravidique, l'image spécifique de la muqueuse en cas de gravidité pouvant s'estomper et même disparaître. Des traitements hormonaux ont pu se guider uniquement sur la cytologie vaginale et ses variations.

IV. Le traitement préventif de l'avortement endocrinien s'impose soit parce que les signes cliniques, humoraux, cytologiques, indiquent une menace immédiat, soit, plus souvent, parce que les antécédents de la femme ont été marqués d'un ou plusieurs accidents avortifs. En renouvelant les examens et en fixant la posologie et la composition du traitement hormonal d'après les résultats obtenus, en suivant, toujours d'après les dosages, les effets thérapeutiques, on arrive dans une forte proportion des cas à mener à terme une grossesse normale chez des femmes qui avaient perdu tout espoir de maternité.

VU, le Président de la Thèse,

Monsieur le Professeur FUNCK-BRENTANO

VU, le Doyen,

Monsieur le Professeur BINET

VU, le Recteur,

M. SARRAILH

VII - BIBLIOGRAPHIE

BECLERE C. - Des gonadotrophines chorioniques dans le traitement des avortements spontanés précoces.
Presse Méd. LXVIII pages 2078-2080 - 3 Déc. 1960.

BERNARD J. - La prophylaxie endocrinienne de l'avortement spontané. Evolution des idées et tendances actuelles.
Ann. Endocrinol. XVI pages 315-334 - 1955.

BONAFOS M., AZOULAY W., LE CANNELIER R. - La biopsie de l'endomètre dans les avortements spontanés.
Soc. Gyn. Obst. Alger 24 Avril 1953.

BOURGAREL R., FERRANTI L. - Stéroïdes urinaires et avortement.
Soc. Gyn. Obst. Alger 21 Déc. 1950.

BRET J., BARDIAUX M. - A propos de l'avortement endocrinien. Le dosage des 17-cétostéroïdes au cours de la grossesse.
Presse Méd. LXI pages 891-892 20 Juin 1953.

CHEMERY B. - De l'action du diéthylstilboestrol dans l'avortement endocrinien.
Thèse de Paris 1953.

GAUDEFROY M. - Essai de pronostic et de traitement des menaces d'avortement d'après les frottis vaginaux.
XIVème Congrès Gyn. La Baule 30 Mai 1950.

GUERRERO C.D. - Les oestrogènes dans le traitement de l'avortement à répétition.
Congrès Int. Jubilaire Soc. Fr. Gyn. Paris 1951.

JAYLE M.F. - Pathologie et traitement des avortements endocriniens.
Presse Méd. LX pages 492-494 5 Avril 1952.
Les stéroïdes neutres et phénoliques au cours des menaces d'avortement.
Soc. Gyn. Obst. 7 Déc. 1953.

LACOMME M. - L'avortement endocrinien.
Symposium Assoc. Biol. Méd. Paris 24 Janv. 1955.

MAYER M., LEVASSEUR Ch. - Le traitement de certains avortements habituels par les oestrogènes de synthèse.
Sem. Hôp. Paris XXV pages 3857-3859 14 Déc. 1949
Soc. Endocrinol. 31 Mai 1951.
Modifications de la cytologie vaginale au cours des menaces d'avortement.
Soc. Endocrinol. 31 Mai 1951.

MERGER R., LEVY J., BEJAT G., MELCHIOR J. - Interruption prématurée spontanée de la grossesse d'origine endocrinienne. Test cytologique de l'évolution et de contrôle du traitement.
Pr. Méd. LXII pages 925-927 16 Juin 1954.

PIAUX G., SIMONNET H. - Considérations physiopathologiques soulevées par l'étude des éliminations hormonales dans l'avortement endocrinien.
IIIème Réun. Endocr. Langue Fr. Bruxelles 1955.

ROBEY - Eliminations hormonales dans 200 cas d'avortements endocriniens.
Symposium Assoc. Biol. Méd. Paris 1955.

ROUCHY R. - Avortement à répétition et biopsie d'endomètre
Soc. Gyn. Obst. Ouest France 11 Nov. 1956.

SEGUY J., ROBEY M., PIAUX G., VIMEUX J. - La réaction de Guterman et le pronostic de l'avortement endocrinien.
Gyn. Obst. XLIX pages 474-478 1950.
L'avortement à répétition; étude de 200 cas.
Bull. Acad. Méd. 24 Juillet 1951.
Avortement endocrinien et dosage du prégnandiol.
Soc. Endocrinol. 15 Mars 1951.

SIMONNET H., ROBEY M., PIAUX G. - Les anomalies des stéroïdes sexuels dans l'avortement endocrinien chez la femme.
Colloque sur la Fonction Lutéale Paris 1954
Etude expérimentale sur l'avortement endocrinien
Symposium Assoc. Biol. Méd. Paris 1955.

SUZOR R., JURET P. - Le titrage du pouvoir ocytocique sérique dans les avortements endocriniens récidivants.
Presse Méd. LXI pages 363-365 14 Mars 1953.

TOULOUSE R., DUBOIS J. - Les avortements à répétition d'origine endocrinienne.
Soc. Gyn. Obst. Ouest France 11 Nov. 1956.

TABLE DES MATIERES

			Pages
I	-	INTRODUCTION	1
II	-	ELIMINATIONS HORMONALES DANS LA GROSSESSE NORMALE	6
III	-	DOSAGES HORMONAUX DANS LES AVORTEMENTS ENDOCRINIENS	12
IV	-	EXAMEN CYTOLOGIQUE DES FROTTIS VAGINAUX DANS LES AVORTEMENTS ENDOCRINIENS	21
V	-	DEDUCTIONS THERAPEUTIQUES	28
VI	-	CONCLUSIONS	35
VII	-	BIBLIOGRAPHIE	37

-:-:-:-:-